

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

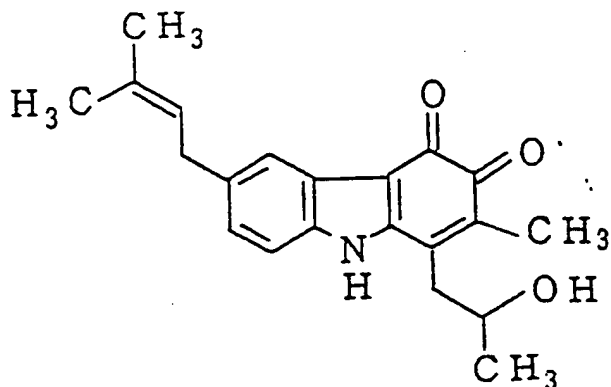


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 209/88 // C12P 17/10, A61K 31/40, C12N 1/20, (C12P 17/10, C12R 1:465) (C12N 1/20, C12R 1:465)</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 95/04041</p> <p>(43) 国際公開日 1995年2月9日 (09.02.1995)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01077 (22) 国際出願日 1993年8月2日 (02. 08. 93)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 森戸治男 (SETO, Haruo) [JP/JP] 〒192 東京都八王子市上野町100番地-5 Tokyo, (JP) 早川洋一 (HAYAKAWA, Yoichi) [JP/JP] 〒271 千葉県松戸市上本郷4106番地-2 Chiba, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>		
<p>(54) Title : CARBAZOLE COMPOUND</p> <p>(54) 発明の名称 カルバゾール系化合物</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A compound represented by formula (I) which has antioxidant and cell death inhibitor activities and is useful for treating cerebral, cardiac and hepatic diseases, arteriosclerosis, and so forth.</p>		

(57) 要約

式



で表される化合物で抗酸化作用及び細胞死抑制作用を有し、脳疾患、心疾患、肝疾患及び動脈硬化疾患などに有効である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BR	ブラジル	GN	ギニア	ML	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MN	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MR	モリタニア	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MW	マラウイ	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン				

明 細 書

カルバゾール系化合物

技術分野

本発明は、抗酸化作用及び細胞死抑制作用を有するカルバゾール系化合物に関する。

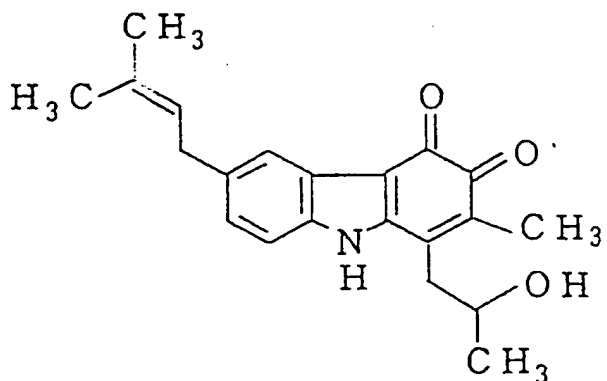
背景技術

本発明の化合物と同様の作用をもつ類縁の化合物としては、特開平 3 - 2 2 7 9 7 1 号公報に記載された化合物が知られているが、構造上不安定であった。

発明の開示

本発明者らは、多数の菌株を土壌より分離し、その菌株の培養物について種々検討した結果、ある種の菌株の生産する化合物が強い抗酸化作用及び細胞死抑制作用を有することを見だし、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、式



で表わされる化合物である（以下、これをCS-79と称する。）。

CS-79を生産する菌株は、本発明者らが長野県松本市で採取した土壌より新たに分離した菌株であり、微生物の名称「*Streptomyces exfol*

「iatus 2419-SVT2」及び微生物寄託番号「微工研菌寄第12707号(FERM P-12707)」として工業技術院微生物工業技術研究所に寄託されている。

この菌株の菌学的性状を以下に示す。

1) 形態

本菌株の基生菌糸は分断しない。

気菌糸は主軸を形成し、それにより不規則に分岐した先端に、10～50個またはそれ以上からなる曲状またはループ状の孢子鎖を形成する。

孢子は非運動性で、円柱形あるいは長楕円形を呈し、幅0.6～0.8 μm 、長さ0.8～1.0 μm で、孢子表面は平滑である。

菌核、孢子のう、その他の特殊形態は観察されない。

細胞壁化学型はI型である。

2) 培地上での生育状態

各種培地上で27℃、14日間培養したときの肉眼による観察結果を表1に示す。

集落表面の菌叢色は灰色系列で裏面色は不鮮明色を呈し、pHで僅かに変化する。

拡散性色素は明茶色が認められた。

【表 1】

培地	コロニー 表面の 菌叢色	コロニー 裏面の色調	拡散性色素
シュウクロー ス・硝酸塩寒 天	灰色系列 (b)	淡黄色 (1 b a)	なし
グルコース・ アスパラギン 寒天	灰色系列 (2 i h)	褐色 (4 p i)	明茶色
グリセリン・ アスパラギン 寒天	灰色系列 (2 i h)	暗黄褐色 (2 p l)	淡茶色
スターチ・無 機塩寒天	灰色系列 (3 f e)	明茶味灰色 (3 e c - 4 e c)	なし
チロシン寒天	灰色系列 (b)	明茶味灰色 (3 e c -)	なし
栄養寒天	気菌糸 なし	淡黄色 (2 d b)	なし
イースト・麦 芽エキスを寒天	灰色系列 (2 i h)	暗茶味灰色 (4 p n)	明茶色
オートミール 寒天	灰色系列 (3 f e)	黄味茶色 (3 n g)	なし

() 内はカラー ハーモニー マニュアル (コンテナー コーポレイ
ション オブ アメリカ、 1950) の色調コード。

3) 生理的性質

①生育温度範囲

本菌株は 20～45℃の範囲で生育し、最適生育温度は 20～37℃で
ある。

②生化学的性質

- a) 好気性、嫌気性の区別：好気性
- b) ゼラチンの液化：+
- c) 脱脂乳の凝固：-

- d) 脱脂乳のペプトン化：－
- e) スターチの加水分解：＋
- f) メラニン様色素の生成：＋
- g) 細胞壁の型：I型

③炭素源の利用

(プリドハム・ゴドリーブ寒天培地上)

利用する：グルコース、アラビノース、キシロース、フラクトース、ラムノース、ラフィノース、イノシトール、マンニット

利用しない：シュクロース

以上の性状を基に「細菌名承認リスト 1980」およびそれ以後の有効名リストに記載されたストレプトマイセス (Streptomyces 以後 S. と略す) 属の種について検索し、近縁の2種を選出した。

S. ナシビレンシス (S. nashvillensis) と S. パーペオフスカス (S. perpeofuscus) の診断的性状を比較すると本菌株と S. ナシビレンシス の性状はよく一致しており、炭素源の同化のみ異なっている。

【表 2】

		本菌株 2 4 1 9 S V T 2	ストレプトミセス ナジビレンシス	ストレプトミセス ハ・ー・ベ・オフスカス
胞子鎖形態	曲状	+	+	+
	ループ状	+	+	-
胞子表面	平滑	+	+	+
菌叢色	灰色	+	+	+
裏面色	不鮮明色	+	+	+
	赤/橙色	-	-	+
	P H 感受性	+	+	-
拡散性色素産生		+	+	+
	P H 感受性	+	+	-
メラニン色素産生		+	+	+ -
スターチの加水分解		+	+	+
硝酸塩の還元		+	+	+
生育温度	1 0 ℃	-	-	-
	3 7 ℃	+	+	+
	4 5 ℃	+	-	-
炭素源の同化				
アラビノース		+	+	+
キシロース		+	+	+
イノシトール		+ -	-	-
マンニット		+	-	-
ラムノース		+	-	+
ラフィノース		+ -	+	-
シュクロース		-	-	-

S. パーベオフスカスは形態、裏面色、拡散性色素の p H 感受性、炭素

源の同化が異なっている。従って本菌株はS. ナシビレンシスに最も近似であるが「バージェイ氏細菌系統分類学便覧4巻」、(Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Vol. 4)のS. 属に関するウィリアムス等(Williams, et. al.)の記載によれば、S. ナシビレンシスは、S. イクスホリエタス (S. exfoliatus)のシノニム(異名)となっている。

従って、本菌株2419-SVT2は、S. イクスホリエタスに含まれる一菌株と同定し、ストレプトマイセス イクスホリエタス (Streptomyces exfoliatus) 2419-SVT2株と称する。

CS-79の生産は大略一般の発酵生産物を生産する場合に準じ、各種の栄養物を含む培地で本菌株を好氣的条件下で培養することにより行なう。

培地は主として液体培地を用い、炭素源としてはグルコース、廃糖蜜、スターチなどを単独または混合して用いる。窒素源としては肉エキス、オートミール、酵母エキス、大豆粉、ポリペプトンなどを単独または混合して用いる。その他、本菌株の生育を助けCS-79の生産を促進する有機物及び無機塩を必要により添加することができる。消泡剤としては、アデカノール、シリコンなどを用いることができる。

培養方法は振盪培養、通気攪拌培養などの好氣的培養が適しており、pH4~8、24~30℃で2~6日間、望ましくはpH6~7、24~27℃で2~3日間培養する。

この培養により生産されたCS-79を単離するには発酵生産物を採取する一般的な方法に準じて行えばよい。CS-79は菌体中に蓄積されるので、例えば次の方法が効果的である。

すなわち、培養終了後、遠心分離または濾過により菌体を得、アセトンなどの有機溶媒で溶出する。

次いでこの菌体抽出液を濃縮後、酢酸エチル、ベンゼン、クロロホルムなどの非水溶性有機溶媒に転溶し、これを濃縮してシロップ状とする。

このシロップを再度ベンゼン、酢酸エチル、アセトン、メタノール、ク

ロロホルムなどの有機溶媒に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、ゲル濾過カラムクロマトグラフィー及び高速液体カラムクロマトグラフィーに付すことにより本発明化合物を精製単離することができる。

以上の精製法によって得られたCS-79の理化学的性質を以下に示す。

(a) 元素分析値：

実測値(%) C 74.66, H 6.79, N 4.25

理論値(%) C 74.78, H 6.82, N 4.15

($C_{21}H_{23}N_1O_3$ として計算)

(b) 質量分析値：

高分解能FAB-MS m/z 338.1757 ($(M+H)^+$)

理論値 338.1756

(c) 分子量：337

(d) 融点：144～145℃

(e) 比旋光度：

着色のため測定不能

(f) 紫外線吸収スペクトル：

MeOH中

λ_{max} 230 nm ($\epsilon = 32200$)

267 nm ($\epsilon = 29700$)

425 nm ($\epsilon = 5400$)

0.01N NaOH-MeOH中

λ_{max} 242 nm ($\epsilon = 30400$)

287 nm ($\epsilon = 28000$)

470 nm ($\epsilon = 8100$)

(g) 赤外線吸収スペクトル：

KBr錠中で測定した結果を第1図に示す。

(h) 1H -NMRスペクトル：

d_6 -DMSO中、500MHzで測定した結果を第2図に示す。

(i) ^{13}C -NMRスペクトル：

d_6 -DMSO中、125 MHzで測定した結果を第3図に示す。

(j) 溶剤に対する溶解性：

DMSO、DMFに易溶

MeOH、EtOH、CHCl₃、EtOAcに可溶

n-ヘキサン、水に難溶

(k) 呈色反応：

陽性：H₂SO₄、ヨード

(l) 塩基性、酸性、中性の区別：

弱塩基性

図面の簡単な説明

第1図は KBr錠中で測定したCS-79の赤外線吸収スペクトルを示す。

第2図は d_6 -DMSO中、500 MHzで測定したCS-79の¹H-NMRスペクトルを示す。

第3図は d_6 -DMSO中、125 MHzで測定したCS-79の¹³C-NMRスペクトルを示す。

発明を実施するための最良の形態

次に、実施例を挙げて本発明化合物の製造方法を更に詳細に説明する。

実施例

(1) 100 ml 当り、デキストリン 2.5 g、大豆粉 2.1 g、乾燥酵母 0.2 g、炭酸カルシウム 0.4 g を含む液体培地を 500 ml の三角フラスコに 100 ml 入れ滅菌したのちストレプトマイセス イクスホリエタス (*Streptomyces exfoliatus*) 2419SVT2 株を接種し、27℃、48時間回転培養した。

次に種培地と同じ組成の無菌培地 30 L を入れた 50 L 容のジャーフェーマンターに、前培養の終了した上記種培養液 500 ml を接種し 27℃、48時間通気攪拌培養した。

培養終了後、培養液 30 L を上清と菌体に分離した後、菌体に 15 L のアセトンを加え抽出した。アセトン抽出液を、アセトン溜去後、3 L の酢酸エチルで 2 回抽出した。この酢酸エチル画分を無水硫酸ナトリウムで脱水後、濃縮したのち濃縮液に 100 ml の n-ヘキサンを加え 5.5 g の黄色の沈澱を得た。

(2) 前項 1 で得られた沈澱をクロロホルム 15 ml に溶解し、シリカゲルを充填したカラム (容量 500 ml, 溶媒; クロロホルム) に吸着させた。クロロホルム 1 L で洗浄後、クロロホルム-メタノール (50:1) の混合溶媒で溶出される区分を除いた。次いで、クロロホルム-メタノール (20:1) の混合溶媒で溶出を行い、濃縮乾固することにより 2.2 g の黄色物質を得た。

得られた試料をクロロホルム-メタノール (1:1) で調製したセファデックス LH-20 (商品名, ファルマシア社製) にてゲル濾過を行い、活性区分を集めて濃縮乾固し、黄色粉末として CS-79 を 300 mg を得た。

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、抗酸化作用及び細胞死抑制作用を有するので脳疾患、心疾患、肝疾患及び動脈硬化疾患などに有用である。

この目的のためには、本発明化合物を慣用的な製剤技術に従って製造される錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、注射剤などの投与型で経口的にあるいは非経口的に投与することができる。上記の各製剤においては、通常の増量剤、結合剤、pH 調製剤、溶解剤、乳化剤、懸濁剤などの添加剤を用いることができる。

本発明化合物の治療患者に対する投与量は、患者の年齢、疾病の種類および状態などにより変動し得るが、通常、1 日あたり 10~1000 mg、好ましくは、100~500 mg を 1~数回に分けて投与することができる。

次に試験例を挙げて本発明化合物の抗酸化作用及び細胞死抑制作用の結

果を示す。

試験例 1 (抗酸化作用)

(1) ミクロソームの調製法

10週令のウィスター系雄性ラットの肝臓をとり、ホモジナイズ後、4℃、3000rpmで10分間遠心分離しその上清をとった。この上清を4℃、10000rpmで10分間遠心分離し、上清をとった。これをさらに4℃、30000rpmで60分間遠心分離し、沈澱画分をとり、緩衝液(0.025mol/l トリスー塩酸、0.174mol/l 塩化カリウムよりなる。pH 7.4) 70mlを加え、ミクロソーム液とした。

(2) 抗酸化作用測定

ミクロソーム液0.5ml、上記の緩衝液0.75ml及びサンプル(本発明化合物の1%メタノール溶液)0.05mlを混和した後、L-アスコルビン酸(0.0015mol/l)を0.5ml加え、30℃にて1時間反応させた。20%トリクロロ酢酸0.5mlを添加し反応を止め、3000rpmで10分間遠心分離し、その上清をとった。これに0.67%チオバルビツール酸0.5mlを加えた。

100℃で20分間反応させたのち、530nmでの吸光度を測定し、抗酸化作用の指標とした。CS-79のIC₅₀値は0.22μMであった。

試験例 2 (脳虚血スナネズミの海馬CA1細胞脱落抑制作用)

”基礎と臨床”(第24巻、NO. 4、第389ページ、1990年)に記載された方法に従って行った。

体重55~80gの雄性スナネズミを1群8匹とし、3群用いた。スナネズミはエーテルで麻酔し、背位に固定した。キシロカインで局部浸潤麻酔後、両側総頸動脈を頸部正中線を切開して露出し、注意深く近傍の迷走神経から剥離した。動脈を動脈瘤クリップで3分間留め、その後クリップ

をはずし、皮膚を縫合した。偽手術群動物は閉塞しないこと以外は同様に処理した。エーテル麻酔したスナネズミは、7日後に脳を10%ホルマリン緩衝液で左心室から灌流し、海馬の領域は3~4mmの厚さのスライスに冠状に切り出し、パラフィン包埋後常法に従って切片を作成した。スライドはヘマトキシレンとエオジン、クレシルバイオレットで染色した。

薬物は、5%アラビアゴムにて懸濁し、虚血再開放直後腹腔内投与した。

虚血性神経障害は、0～3の段階に分け評価した。

- 0 (－) : 正常神経細胞
- 1 (+) : 数個の神経細胞の障害
(1つか、数個の神経細胞の障害)
- 2 (++) : 多くの神経細胞の障害
- 3 (+++) : ほとんどの神経細胞の障害

本スクリーニング系では、－（正常神経細胞）及び＋（軽度の神経障害）合わせて50%以上の場合は、神経細胞死保護作用ありと判断している。

【表 3】

用量		神経障害発現率(%)			
(mg/kg. i. p.)		—	+	++	+++
コントロール 1	—	100	0	0	0
コントロール 2	—	0	0	0	100
本願化合物	100	25	37.5	25	12.5

コントロール 1 - 頸動脈を露出させ 3 分間結さつさせることなく皮膚を縫合した群

コントロール 2 - 頸動脈を露出させ 3 分間結さつさせた後皮膚を縫合した群

細胞保護作用の報告されている N M D A (N-メチル-D-アスパラート) 拮抗薬の MK-801 の結果を記載する。前記と同様の方法に従って試験を行った。MK-801 は、生理食塩水に溶解し、3 分間虚血直後に腹腔内投与した。

【表 4】

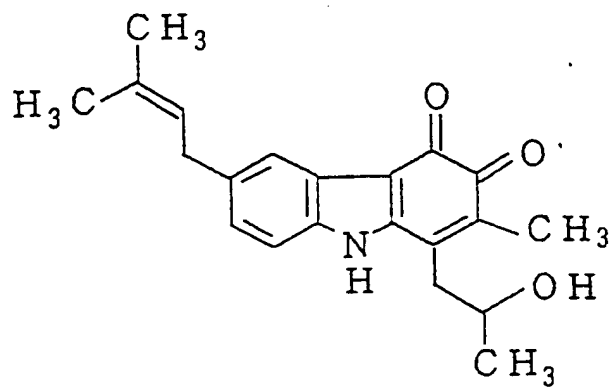
用量 (mg/kg. i. p.)		神経障害発現率(%)			
		-	+	++	+++
コントロール 1	-	100	0	0	0
コントロール 2	-	0	12.5	25	62.5
MK-801	5	0	62.5	12.5	25

MK-801 : (+) - 5 - メチル - 10,11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [a,d] シクロヘプテン - 5,10 - イミン

以上の結果より本願化合物である CS-79 は、MK-801 より強い作用を示した。

請 求 の 範 囲

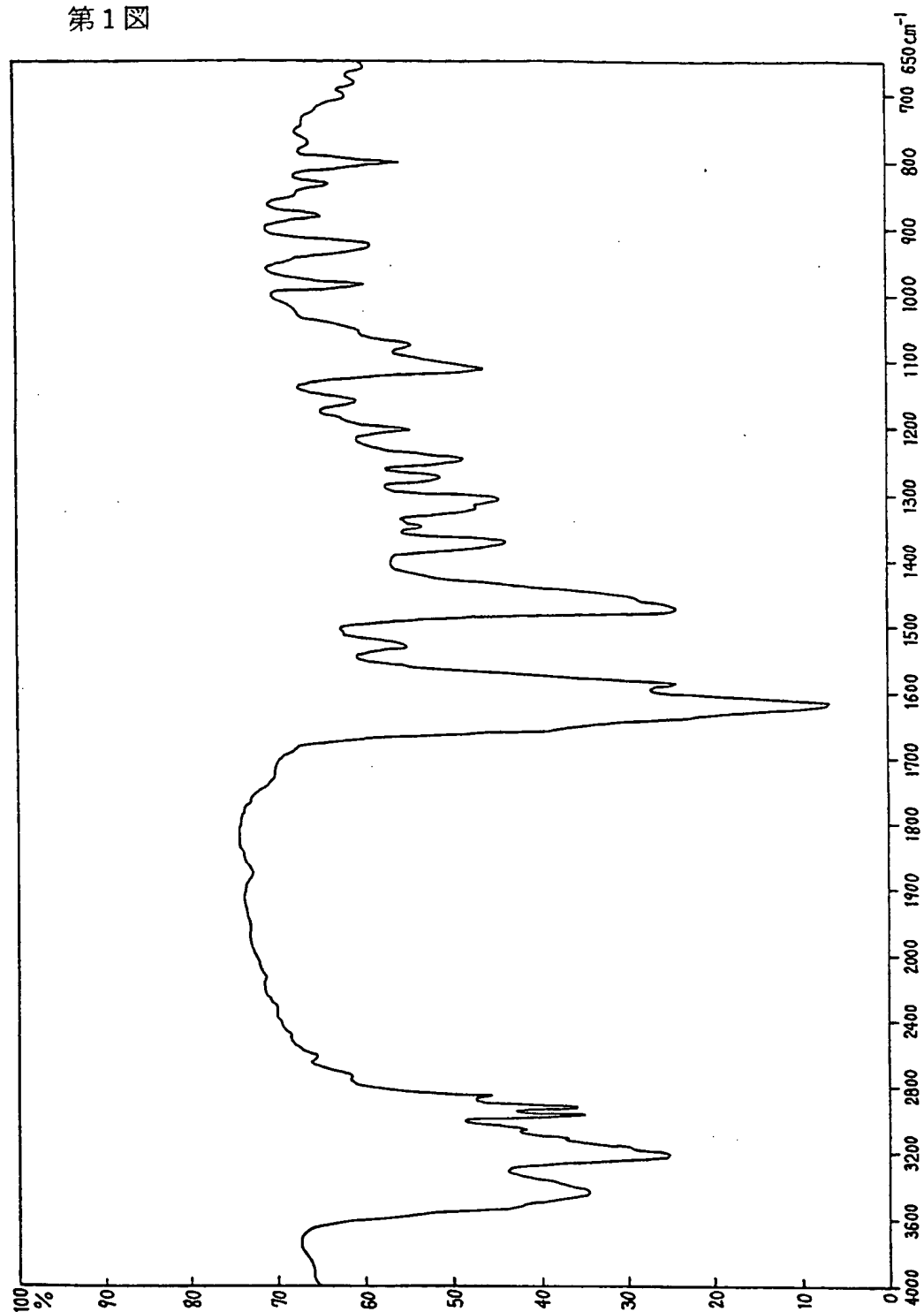
1. 式



で表される化合物。

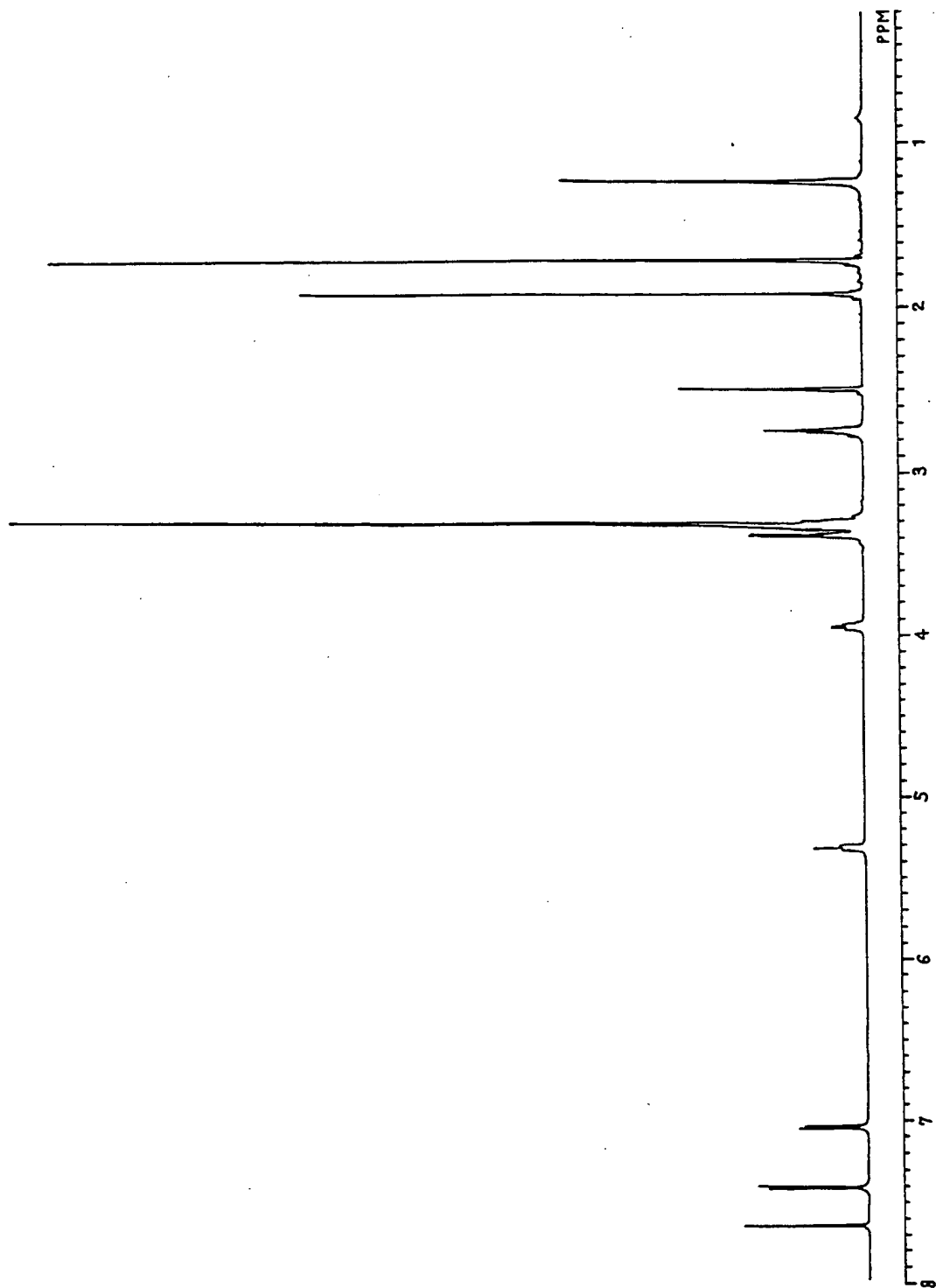
1 / 3

第1図



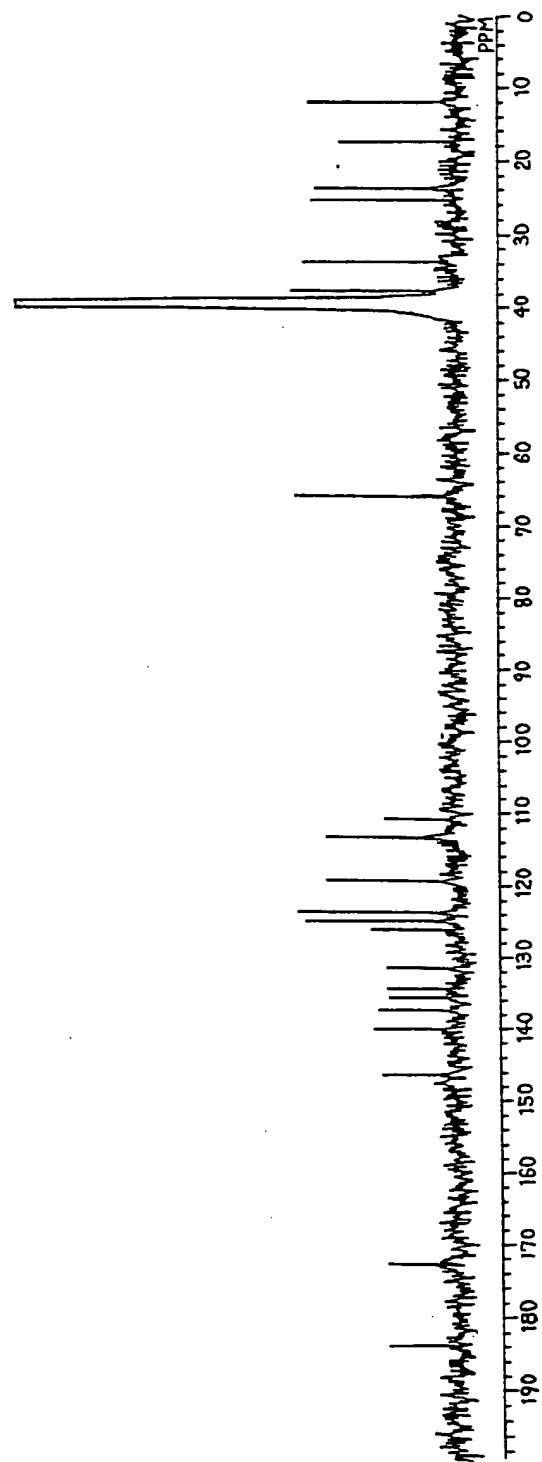
2 / 3

第2図



3 / 3

第3図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl⁵ C07D209/88//C12P17/10, A61K31/40 AAM, A61K31/40 ABN, A61K31/40 ACS, C12N1/20, (C12P17/10, C12R1:465), (C12N1/20, C12R1:465)
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D209/88, C12P17/10, A61K31/40, C12N1/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 3-41069 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), February 21, 1991 (21. 02. 91), (Family: none)	1
A	JP, A, 3-227971 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), October 8, 1991 (08. 10. 91), (Family: none)	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.^a Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 20, 1993 (20. 10. 93)

Date of mailing of the international search report

November 9, 1993 (09. 11. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl.⁰ C07D209/88/C12P17/10, A61K31/40 ABN, A61K31/40 ABN, A61K31/40 ACS, C12N1/20, (C12P17/10, C12R1:465), (C12N1/20, C12R1:465)</p>		
<p>B. 調査を行った分野</p>		
<p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl.⁰ C07D209/88, C12P17/10, A61K31/40, C12N1/20</p>		
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>		
<p>国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 3-41069 (葛有製薬株式会社), 21. 2月, 1991 (21. 02. 91) (ファミリーなし)	1
A	JP, A, 3-227971 (大正製薬株式会社), 8. 10月, 1991 (08. 10. 91) (ファミリーなし)	1
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献</p>		
<p>国際調査を完了した日 20. 10. 93</p>	<p>国際調査報告の発送日 09.11.93</p>	
<p>名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 齊 藤 真由美 電話番号 03-3581-1101 内線 3448</p>	<p>4 B 8 9 3 1</p>